U N I V E R S I T E P A R I S VI

FACULTE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

212 N°

Année 1975

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

p a r

Jacqueline MONVOISIN

née le 24 juin 1948 à HIRSON (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

LE SULFATE DE DIMETHYLE EST-IL CANCEROGENE ?

Président de Thèse : Professeur Jean PROTEAU.

U N I V E R S I T E P A R I S VI

FACULTE BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

Année 1975 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

p a r

Jacqueline MONVOISIN

née le 24 juin 1948 à HIRSON (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

LE SULFATE DE DIMETHYLE EST-IL CANCEROGENE ?

Président de Thèse : Professeur Jean PROTEAU.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

qui m'ont aidé à mener à bien mes études,
en témoignage de mon affection et de ma profonde
gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544701_0031

A mon frère, à ma belle-soeur,
et à mes neveux,

en témoignage de mon affection.

A la mémoire de mes grands parents,

A la mémoire de mon oncle, G. JEANTILS, disparu trop tôt.

A ma marraine,

en témoignage de ma reconnaissance
pour l'affection et les conseils
qu'elle n'a cessé de me prodiguer.

A ma famille,

A mes filleuls,

A mes amis,

en témoignage de ma fidélité.

A Monsieur le Professeur PROTEAU,

qui a bien voulu accepter de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur CAVIGNEAUX,

Médecin chef des Maladies Professionnelles

à la Caisse Primaire de la Sécurité Sociale,

en témoignage de notre gratitude,
et pour l'aide qu'il nous a apportée
dans le choix et l'élaboration de cette
thèse.

A nos Maîtres,

que nous voudrions remercier de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué lors de nos études en Médecine du travail.

A Monsieur le Professeur PHILBERT.

A nos Maîtres, Médecins, Chirurgiens, Spécialistes des hôpitaux de TOURS,

qui au cours de nos années de formation hospitalière nous ont dispensé leur enseignement.

A nos professeurs de la faculté de Médecine de TOURS,

qu'ils trouvent ici toute notre reconnaissance.

A mes amis de la faculté et de sous-colles,

pour nos soirées de travail et de divertissement.

A Madame GAUMY,

documentaliste à l'Institut d'Hygiène Industrielle
et de Médecine du Travail,

pour l'aide précieuse qu'elle nous a
apportée avec tant de gentillesse.

A Madame LEROY et
Madame GELLÉ,

Secrétaires à l'Institut d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail,

pour l'aide qu'elles nous ont généreusement apportée dans la réalisation de cette thèse.

P L A N

Page

I - I N T R O D U C T I O N. 1

II - LE SULFATE DE DIMETHYLE. PRESENTATION. 2

1) Synonymes.
2) Historique.
3) Propriétés physiques.
4) Propriétés chimiques.
5) Risques d'incendie.
6) Préparations.
7) Utilisations industrielles.

III - LE SULFATE DE DIMETHYLE EN PATHOLOGIE HUMAINE. 6

1) Historique.
2) Intoxication aiguë.
3) Clinique de l'intoxication aiguë.
4) Intoxication chronique.
5) D.M.S. et cancer.

IV - LE D.M.S. EN EXPERIMENTATION ANIMALE 13

A - TOXICITE AIGUE. 13

a) D.L. 50.
b) Inhalation d'une atmosphère saturée.
c) Lésions oculaires.
d) Application cutanée.
e) Conclusions.

B - TOXICITE AU LONG COURS. 14

a) Injections sous-cutanées chez le rat.

b) Injections intra-veineuses chez le rat.

c · Essai par voie trans-placentaire.

d) INhalation chez le rat.

e) Conclusions.

V - HYPOTHESES PATHOGENIQUES. 22

A - LES AGENTS ALKYLANTS. 22

1) Définitions.

2) Mécanisme d'action.

B - CAS DU D.M.S.. 25

1) D.M.S. et cancer.

2) Toxicité aiguë.

3) Conclusion

VI - PREVENTION. 28

A - MESURES TECHNIQUES. 28

1) Prévention collective.

2) Prévention individuelle.

B - PREVENTION MEDICALE. 30

C - CONCLUSION. 31

VII - CONCLUSION. 32

B I B L I O G R A P H I E

-o-o-o-o-o-o-o-

I N T R O D U C T I O N

C'est Percival POTT qui en 1775 décrivit les premiers cas de cancers professionnels (cancers du scrotum des ramoneurs causés par la suie) et les identifia comme tels.

Depuis, de nombreux composés organiques ou minéraux, utilisés dans l'industrie ont fait la preuve de leur action cancérogène.

Bien que le sulfate de diméthyle (D.M.S.) soit actuellement peu utilisé dans l'industrie chimique, il s'agit d'un produit très toxique pour la peau et les muqueuses, notamment les muqueuses oculaires et respiratoires.

Puisqu'il fait partie des agents alkylants qui sont, pour la plupart de puissants cancérogènes, il nous a semblé intéressant d'essayer de faire le point en ce qui concerne le D.M.S.. Ceci, en confrontant les données relatives aux cancers professionnels décrits comme dus au D.M.S. aux données de l'expérimentation animale qui ont été jusqu'ici publiés dans la littérature.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

- LE SULFATE DE DIMETHYLE -

PRESENTATION

1/ Synonymes :

- sulfate de méthyle
- sulfate diméthylique
- diméthyl-sulfate
- appellation commerciale : D.M.S.

2/ Historique :

Il a été découvert par J. DUMAS et E. PELIGOT en 1835.

T. ULMAN et d'autres auteurs l'ont proposé en 1900 comme agent de méthylation au lieu de l'iodure de méthyle employé jusqu'alors dans l'industrie chimique.

3/ Propriétés physiques :

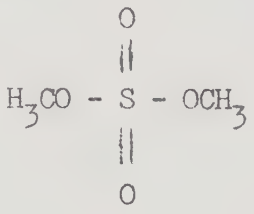
Le D.M.S. se présente sous la forme d'un liquide huileux, incolore, d'odeur légère peu caractéristique ou à légère odeur d'oignon.

Il est miscible à divers solvants organiques (acétone, dioxane, hydrocarbures aromatiques, alcool éthylique, éther éthylique, etc...).

Il est très peu soluble dans l'eau (2,8 % en poids à 18° C).

Sa formule : $SO_4(CH_3)_2$

Sa formule développée :



Son point d'ébullition est de 188,8° C (à la pression d'une atmosphère).

Son point de fusion est de 31,8° C.

Poids moléculaire : 126,13.

Densité : 1,3322.

Densité de vapeur : 4,35 (air = 1).

Tension de vapeur : 0,1 mm de mercure à 25° C.

Points d'éclair :

83,3° C en coupelle fermée,

115,6° C en coupelle ouverte.

4/ Propriétés chimiques :

Dans les conditions normales d'emploi et en l'absence d'humidité, le D.M.S. est un produit stable.

Il se décompose à des températures élevées avec émission d'oxydes de soufre.

Le D.M.S. s'hydrolyse facilement au contact de l'eau et même de l'humidité atmosphérique, en formant de l'acide sulfurique et de l'alcool méthylique.

La plupart des métaux ne sont pas attaqués par le produit à température ordinaire. En présence d'humidité, l'acide libéré par hydrolyse est corrosif pour de nombreux métaux.

Le D.M.S. peut réagir vivement avec les produits oxydants et l'ammoniaque.

5/ Risques d'incendie :

Le D.M.S. n'est pas un produit très inflammable (point d'éclair en coupelle fermée : 83,3° C). Mais il peut réagir vivement avec certains produits (produits oxydants et ammoniaque).

Les agents d'extinction préconisés sont l'eau pulvérisée, l'anhydride carbonique, les mousses et les poudres.

6/ Préparations :

On a décrit plusieurs méthodes de préparation :

- Le D.M.S. peut se préparer à partir de l'acide méthylsulfurique pur (ne contenant ni eau, ni acide chlorhydrique, ni autres impuretés). On distille dans le vide une quantité calculée d'anhydride sulfurique dans l'alcool méthylique à - 5° C.

- On le prépare aussi en distillant dans le vide un mélange d'acide chlorosulfonique et d'alcool méthylique effectué à - 10° C. Cette opération donne un fort dégagement de chaleur que l'on évite en utilisant comme solvant du tétrachlorure de carbone. On reprend le tétrachlorure par distillation et on s'en sert pour une nouvelle opération.

- On produit actuellement, industriellement le D.M.S. en traitant l'oléum par l'oxyde de méthyle. Ce dernier est obtenu par la deshydratation catalytique de l'alcool méthylique en présence d'alun.

- De toutes façons, l'hydrolyse libère de l'acide sulfurique et de l'alcool méthylique.

$$SO_4 (CH_3)_2 + 2\ H_2O \longrightarrow 2\ CH_3OH + SO_4H_2$$

7/ Utilisations industrielles :

Il est principalement utilisé comme agent de méthylation dans les synthèses organiques.

Il intervient également dans les industries
des parfums,
des colorants,
des produits pharmaceutiques (pyramidon),
et comme solvant de séparation des huiles minérales.

- LE SULFATE DE DIMETHYLE EN PATHOLOGIE HUMAINE . -

1/ HISTORIQUE.

Des cas d'intoxication professionnelle par le sulfate de diméthyle ont été signalés dans la bibliographie immédiatement après son utilisation dans l'industrie.

C'est WEBER, qui en 1901, décrit les trois premiers cas d'intoxication professionnelle dus au D.M.S., dont deux furent mortels.

Le D.M.S. a été employé comme gaz de combat pendant la guerre 1914-1918 sous le nom allemand de D. Stoff et français de ratinite.

2/ INTOXICATION AIGUE.

Malgré des mesures prises par les organismes de protection du travail, des cas d'intoxication professionnelle par le D.M.S. ont été signalés également par la suite.

LITTLER en 1955 rapporte le cas d'une intoxication chez un étudiant chimiste de 20 ans qui, alors qu'il travaillait dans un laboratoire, lâcha une bouteille de 2,5 litres presque pleine de D.M.S., qui se cassa sur la paillasse. Le liquide s'écoula et imbiba son pantalon, mouillant les organes génitaux et la cuisse gauche. Ses mains furent entièrement trempées par le liquide.

NEBELUNG en 1957 rapporte le cas d'un travailleur dans un laboratoire pharmaceutique qui trouvant gênant son masque à gaz, l'enlève, et quelques heures après présente une intoxication au D.M.S..

DUVERNEUIL nous rapporte deux intoxications par le D.M.S., toutes deux par inhalation accidentelle de vapeurs de D.M.S.

TARA nous rapporte le cas d'accident oculaire à type de conjonctivite sur-aiguë survenue chez un chimiste de recherches appelé à séparer les huiles minérales et qui se sert pour cela de D.M.S..

GAULTIER en 1960 publie deux nouvelles intoxications par le D.M.S. dont une à évolution mortelle.

Enfin, ROCHE en 1962 publie une intoxication collective dont furent victimes, dix employées d'un laboratoire. Cette intoxication a été provoquée par le refoulement accidentel de vapeurs de D.M.S. dans un atelier.

Dans la " Badische Aniline soda fabrike " THIESS relève de 1919 à 1967 sur 43.000 travailleurs, 11 observations d'intoxication professionnelle par le D.M.S.. 7 cas étaient dus au contact avec la substance elle-même, 3 cas dont un entraîna la mort, étaient dus à l'inhalation de vapeurs de D.M.S.. Cela représente 500 tonnes de D.M.S. manipulées.

Une étude bulgare de 1965 effectuée dans une industrie pharmaceutique où l'on utilise le D.M.S. comme agent de méthylation pour la production de pyramidon, relève 5 intoxications professionnelles provoquées par le D.M.S..

De toutes ces observations publiées nous retiendrons donc que l'intoxication par le D.M.S. est toujours secondaire à un accident : rupture de canalisation, fuite, bris de flacon...

L'intoxication est due soit le plus souvent à l'inhalation de vapeurs de D.M.S., plus rarement à un contact cutané.

L'intoxication chronique par les vapeurs ou par le liquide est très discutée. On n'en retrouve aucun cas décrit dans la littérature.

3/ CLINIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE.

L'intoxication par projection de liquide au contact direct prolongé provoque :

- des signes généraux : fièvre élevée, pouls petit, irrégulier, chute de la pression artérielle.
- des signes oculaires : conjonctivite.
- des signes respiratoires à type de ralentissement respiratoire.
- des signes locaux très intenses à type d'irritation locale réalisant une brûlure qui peut aller jusqu'à la nécrose tissulaire (2ème ou 3ème degré). Ces signes locaux apparaissent après un délai variable dépassant rarement six heures. La cicatrisation des lésions cutanées est la règle.

L'intoxication aiguë par inhalation de vapeurs de D.M.S. est rarement une agression très brutale avec asphyxie rapide en quelques minutes (un cas). En règle générale, les signes apparaissent brusquement, mais avec un retard de plusieurs heures si l'intoxication est modérée.

. Les troubles oculaires sont au premier plan : oedème pelpébral allant jusqu'à l'occlusion totale de l'oeil ; conjonctivite et keratite, photophobie parfois amblyopie.

. Les manifestations rhinopharyngolaryngées sont très fréquentes et dues à l'irriration locale des voies respiratoires : dyspnée laryngée, modifications de la voix qui devient rauque ou aphone, hydrorrhée, impression de gêne thoracique croissante.

. Si l'intoxication aiguë est brève et peu intense, les signes peuvent régresser sans séquelles. Mais, dans les cas d'intoxication massive, un oedème aigu du poumon apparaît habituellement entre la 6ème et la 24ème heure ; il s'agit d'un oedème alvéolaire dont les conséquences fonctionnelles sont aggravées par l'oedème bronchique. Cet oedème a été foudroyant dans un cas.

Accessoirement ont été décrits des troubles digestifs (dysphagie, vomissements), et urinaires (gêne à la miction).

Evolution :

Les manifestations oculaires sont tenaces. Elles regressent en quelques jours et les signes fonctionnels persistent longtemps (baisse de l'acuité visuelle) mais il ne persiste pas de signes objectifs en cas d'atteinte modérée. Les patients se plaignent longtemps d'une fatigabilité rapide de la vision mais la guérison se fait sans séquelles malgré les signes de kératite légère observés au début. En cas d'intoxication massive, les atteintes kérato conjonctivales peuvent entraîner des opacifications cornéennes et des troubles visuels définitifs.

L'évolution de l'atteinte des voies aériennes supérieures se fait également vers la retrocession et la guérison est totale, même si l'atteinte initiale a été intense. Une surinfection peut survenir dans les heures suivant l'oedème aigu et entraîner des complications graves. Enfin, l'atteinte peut être beaucoup plus grave à intoxication égale, chez un sujet porteur de troubles respiratoires pulmonaires ou pleuraux préalables.

L'action toxique du D.M.S. sur le système nerveux central avec somnolence, convulsions, délire, coma, atteinte du nerf optique est plus rare.

Le D.M.S. a donc une toxicité immédiate très grande, et ce, d'autant plus que son absence d'odeur, ne prévient pas l'ouvrier du risque qu'il court.

Le siège des lésions se trouve avec une prédilection exclusive, en cas d'intoxication par inhalation sur les muqueuses humides exposées. Dans tous les cas rapportés : muqueuses de l'oeil et de tout l'arbre respiratoire : des voies aériennes supérieures aux alvéoles.

En règle, ce sont des manifestations qui sont retardées par rapport à l'accident, par rapport à l'accident et qui sont dues aux produits d'hydrolyse du D.M.S. : acide sulfurique et alcool méthylique.

4/ L'INTOXICATION CHRONIQUE.

Elle est beaucoup plus rare et très discutée. Elle réalise des troubles semblables à l'intoxication aiguë mais habituellement limités à l'irritation oculaire et respiratoire. Les troubles visuels paraissent exceptionnels s'ils existent.

5/ D.M.S. ET CANCER.

C'est DRUCKREY de FREIBURG qui publie en 1966 le premier cas de cancer professionnel dû au D.M.S.. Ce cas vint à sa connaissance par le fait que le tribunal social de Detmold lui demanda une expertise dans une affaire de grève à cause d'un cancer professionnel. Un travailleur qui était employé depuis 1950 dans une industrie chimique à la synthèse de différentes substances, souffrait depuis 1955 d'une bronchite chronique, très importante. En 1960, la radiographie pulmonaire montra une opacité du hile pulmonaire gauche que l'on attribua à une tumeur médiastinale ou à une lympho-granulomotose. La diagnostic de cancer bronchique fut rejeté. De là, on refusa la reconnaissance de maladie professionnelle. L'état du travailleur empira. Le 23 juin 1962 il décéda à l'âge de 47 ans. L'examen anatomo-pathologique montra des nodules tumoraux multiples des voies aériennes supérieures commençant environ à 5 cm des cordes vocales, et s'étendant aux bronches supérieures gauches. Le diagnostic histologique donna : carcinome bronchique à petites cellules avec métastases ayant été, probablement la cause de la mort. Un lien entre l'activité professionnelle et l'affection fut réfuté par le premier expert, qui attribua la mort à " un état fatal de cause inopinée ".

A la demande du médecin de l'entreprise, une nouvelle expertise fut demandée.

De ce rapport effectué par DRUCKREY il résulta que : dans les premières années de l'activité du travailleur, dans l'entreprise en question, avait été employé du D.M.S. comme agent de méthylation. Le lieu de travail où six à dix hommes étaient employés, était mal éclairé et très mal ventilé. Occasionnellement des rangements dans l'entreprise étaient effectués pour lesquels les travailleurs portaient des masques à gaz. On nota chez tous ainsi que chez le mort, des bronchites répétées et des inflammations tissulaires en particulier au niveau de la main et de l'avant bras droits ainsi que des lésions urticariennes au-dessus des yeux. Ces lésions furent rapportées au D.M.S., étant donné que le D.M.S. peut en tant que liquide conduire à des souillures. D'autre part, sa grande volatilité a agi dans les premières années chez ces travailleurs qui effectuaient leur travail dans de mauvaises conditions d'hygiène. Il était donc vraisemblable que le D.M.S. était la cause de ces différents dommages subis, ainsi que du cancer bronchique. De plus si l'on considère, le temps de latence de onze années et l'âge peu élevé de 47 ans, il est extrêmement rare qu'un cancer du poumon spontané survienne dans ces deux conditions. D'autant plus que le mort n'était pas un grand fumeur.

D'autre part le type histologique de carcinome bronchique à petites cellules est à l'opposé des adéno-carcinomes pulmonaires, caractéristique d'après l'expérience générale d'un cancer de cause exogène.

Le siège du carcinome : à 5 cm des voies aériennes supérieures signifie qu'il s'agit d'un carcinogène très actif, agissant par contact direct ce qui vaut justement pour le D.M.S..

A la suite de cette enquête, d'autres recherches furent menées dans la même entreprise. Elles montrèrent que des six à dix travailleurs de l'entreprise en question, dans l'espace de peu d'années, au moins trois étaient morts à la suite d'un cancer bronchique et un quatrième à la suite d'une tumeur maligne pulmonaire.

Par cette répétition, il ne pouvait donc être question de faits du hasard.

Afin de pouvoir conclure ou non à l'action cancérogène du D.M.S., DRUCKREY confronta ces données d'expertise aux résultats des expériences qu'il mena dans son laboratoire de l'Institut d'immunologie de FREIBURG.

LE D.M.S. EN EXPERIMENTATION ANIMALE

A - TOXICITE AIGUE.

a) D.L. 50 (dose léthale 50).

- pour le rat, par voie orale, pour une période de surveillance de 14 jours, elle est de 440 mg/kg.
- pour le rat, par voie sous-cutanée, en solution huileuse, elle est de 100 mg/kg.
- pour le rat, prr voie intra-veineuse en solution aqueuse, elle est de 40 mg/kg.

Dans tous ces cas, les troubles observés sont identiques : quelques 30 minutes après l'administration, les rats présentent des crampes périodiques qui cessent pour faire place à une faiblesse générale. Plus tard, la respiration devient faible. Il apparaît une irritation des narines - 10 à 24 heures après apparaît la mort.

Les différentes dissections ont montré : un oedème pulmonaire hémorragique, des hémorragies intestinales et une congestion hépatique. De plus, par voie orale, on remarque d'importantes nécroses dans l'oesophage et l'estomac.

La double dose léthale 50 par injection I.V., amène chez le rat une paralysie galopante et la mort après 10' de coma. Dans les poumons et les intestins on trouve des hémorragies distillantes.

- Chez le lapin :

Animal	Voie	mg/kg	Délai de mort
lapin	per os	50	17 h
lapin	sous-cutané	50	2 h
lapin	S.C.	50/60	3 à 4 h
lapin	I.V.	55	4 h

b)

. La survie maximale, sans mort, à l'inhalation de vapeurs à saturation, chez le rat est de 2 minutes.

. L'inhalation de vapeurs de D.M.S. à une concentration de 30 p.p.m., pendant une durée de 4 heures, provoque en 14 jours la mort de 5 rats sur 6.

c) Les lésions oculaires chez le lapin, sont maximales. ERDMANN a reproduit expérimentalement les lésions oculaires dues aux vapeurs de D.M.S.. Il a observé une kératite parenchymateuse par oedème du parenchyme cornéen et une dégénérescence des cellules endothéliales.

d) L'irritation primitive cutanée sur le lapin par le liquide est maximale.

e) Conclusion.

A concentration élevée, en inhalation ou par contact, le D.M.S. sou forme de vapeurs ou sous forme liquide semble très dangereux par son action corrosive pour la peau et les muqueuses en particulier au niveau du tractus respiratoire, du tractus digestif et de l'oeil.

B - TOXICITE AU LONG COURS.

Les travaux exposés sont ceux de DRUCKREY qui, avec ses collaborateurs, à FREIBURG en Allemagne Fédérale mena cette étude en vue de démontrer l'action cancérogène du D.M.S..

a) Injections sous-cutanées chez le rat.

- Les animaux des essais sont des rats albinos BD II car la fréquence des tumeurs spontanées observée chez ces rats est infime soit 1 % pour une durée de vie de 500 jours. Ils furent nourris de choux-navets ou de salade une fois par semaine. Leur boisson est de l'eau. Les animaux furent observés jusqu'à leur mort naturelle.

L'huile livio est employée comme solution. Pour avoir la plus petite quantité d'huile injectée possible on utilisé une solution de 8 mg de D.M.S. pour 100 ml d'huile. Ceci pour éviter le plus possible, l'apparition de sarcomes locaux, aux points d'injection du fait de la très haute réactivité du D.M.S.. C'est pourquoi la voie sous-cutanée en solution huileuse fut choisie.

- 1er groupe d'essai :

8 rats reçurent, par semaine, une injection sous-cutanée de 16 mg D.M.S./kg. La dose totale moyenne est de 784 mg/kg. Chez quelques animaux, on observe des nécroses locales au niveau de la peau mais qui guérissent vite. Du reste, les injections sont très bien supportées. 2 rats meurent de pneumonie. 4 des 6 rats survivants, développent des tumeurs aux points d'injection.

Ils croissent normalement et vivent 236 - 280 - 401 - 413 jours après le début de l'essai jusqu'à leur mort naturelle.

La dissection montre dans un cas :

- des nodules tumoraux pulmonaires.

Le diagnostic histologique donne :

- dans deux cas : sarcome local polymorphe.
- 3ème animal : sarcome fibreux avec métastases pulmonaires.
- 4ème animal : sarcome à cellules en fuseaux.

En conclusion :

Sur 8 rats : 4 sarcomes locaux dont un avec métastases pulmonaires.

- 2ème groupe d'essai :

On injecte chez 12 rats une dose de 8 mg de D.M.S. par kg, une fois par semaine.

On n'observe pas de nécroses locales de la peau.

Au 367ème jour d'essai, mort du premier animal, sans sarcome local :

A la dissection, formations congestives hépatiques, nodules de la taille d'une noisette dans la rate et dans les poumons.

A l'histologie, important carcinome indifférencié du foie avec métastases multiples spléniques et pulmonaires.

Au 394ème jour d'essai et après une dose de 466 mg/kg on arrête les injections. Malgré cela, apparurent par la suite, chez 7 des 11 rats survivants, des tumeurs aux points d'injection. Le temps d'induction des tumeurs est en moyenne de 500 jours.

A la dissection on trouve dans trois cas :

- des métastases pulmonaires ainsi que des métastases au niveau des ganglions lymphatiques régionaux, et

dans un cas :

- des métastases au niveau des reins.

L'histologie donne dans un cas :

- sarcome polymorphe avec cellules en fuseaux ainsi que dans un autre cas : une tumeur avec des cellules polymorphes du type d'un myosarcome.

En conclusion :

Sur 12 rats :

1 carcinome hépatique,

7 cas de sarcomes locaux, dont 4 avec métastases.

- 3ème groupe d'essai.

On injecte à 15 rats, une dose unique de D.M.S. de 50 mg/kg, mais en solution aqueuse à 0,8 %.

7 des 15 rats meurent entre 13 h et 740 jours d'essai avec des sarcomes locaux gros comme des pommes.

La dissection montre :

- 3 cas de métastases pulmonaires multiples.

A l'histologie :

- 3 tumeurs à type à sarcome indifférencié.
- 2 sarcomes à cellules polymorphes.
- 1 fibrosarcome.

D i s c u s s i o n :

Si l'on réunit les deux premiers groupes d'essais on observe chez 12 des 18 rats, des tumeurs malignes dont une prouvée à l'histologie et 5 avec métastases. Par la fréquence d'apparition de ces tumeurs, même après arrêt des injections, on peut trouver un rapport causal entre les doses injectées et le développement de telles tumeurs, aux points d'injection. Le D.M.S. est donc une substance cancérogène avec une action locale prépondérante. Par dose unique, le D.M.S.. est cancérogène, mais uniquement localement.

La production de sarcomes locaux par contact était à attendre du fait de la grande réactivité du D.M.S.. Le D.M.S. disparaît très vite par hydrolyse. De celà, on peut supposer que la plus grande partie des doses injectées est utilisée avant qu'elle ne puisse produire une action cancérogène. Une observation d'un carcinome hépatique métastatique signifie donc la possibilité d'une action par résorption du D.M.S.. Car la concentration du poison dans les organes éloignés est beaucoup plus basse qu'aux points d'injection. Les rats meurent souvent de sarcomes locaux, avant que les tumeurs ne se soient développées dans leurs organes internes.

Frappant est le long temps d'induction et le manque de tumeurs chez 6 des rats survivants. Ceci peut s'expliquer par la forte action nécrosante du D.M.S. aussi bien sur des cellules normales que sur des cellules cancéreuses induites. Une concurrence entre l'action cancérogène et l'action nécrosante est alors à envisager.

b) Injections intra-veineuses chez le rat.

A deux groupes de 12 rats, on injecte par semaine : 4 fois, 2 mg/kg de D.M.S.. L'essai dure 800 jours et est bien supporté.

Aucune tumeur n'est observée.

Ces résultats complètement négatifs sur 24 rats peuvent être expliqués par une destruction très rapide du D.M.S.

SCHWANN montre que le D.M.S. n'est plus détectable dans le sang d'un rat, 5 minutes après une injection intra-veineuse de 75 mg/kg. Or, sa demi-vie dans l'eau à pH = 7 est de 4 h 1/2. Il semble que le D.M.S. ne s'équilibre pas dans tout l'organisme mais s'épuise dans les premiers organes qu'il pénètre. Il s'agit d'un composé très réactif et sa décomposition est augmentée par réaction avec tel ou tel groupement réactif.

c) Essai par voie trans-placentaire.

Le système nerveux foetal est 50 fois plus sensible à un alkylant cancérogène que les tissus de rats adultes. C'est pourquoi on procède à un essai trans-placentaire.

8 rats reçoivent 15 jours arpès fécondation une seule dose intra-veineuse de 20 mg.kg, donc une petite dose. Cela n'entraîne aucun trouble. 59 animaux sont observé pendant plus d'un an.

Chez 7 d'entre eux, on observe des tumeurs malignes. Le 1er cas positif (463 jours) est un adénocarcinome de la thyroïde avec métastases cardiaques. Le 2ème (466 jours) est un neuro-épithéliome du cerveau. 2 autres cas de tumeurs au cerveau entraînent la mort aux 732 et 907ème jours. On trouve un cas de sarcome péri-adventiciel. Dans les trois autres cas, il s'agit d'un carcinome hépatique et d'un carcinome utérin.

Le résultat est donc très faible mais doit cependant être pris en considération étant donné la très petite dose de D.M.S. injectée et la décomposition très rapide dans le sang du produit injecté.

d) Essais par inhalation chez le rat.

Etant donné la volatilité du D.M.S., il était important de faire des essais par inhalations répétées de vapeurs de ce produit.

Soit 27 rats enfermés cinq fois par semaine pendant 1 heure, dans une chambre d'1 m3 dans laquelle la concentration de D.M.S. dans l'air est de 10 p.p.m. ou 55 mg/m3.

Cette forte concentration entraîne l'apparition d'écume et une très forte inflammation des narines dont plusieurs rats meurent. C'est pourquoi, on arrête l'essai après 130 jours.

Quelques rats meurent aussi de pneumonie.

Des 15 rats restants, il en meurt 5 de tumeurs malignes : 3 avec un épithélioma de la fosse nasale, un d'une tumeur du cervelet et un lymphosarcome du thorax avec de nombreuses métastases pulmonaires.

Le temps d'induction de ces tumeurs se situe entre 303 et 643 jours.

- Dans un 2ème groupe d'essais de 20 rats la concentration de D.M.S. dans l'air est de 3 p.p.m. ou 17 mg/m3.

Il se développe aussi des inflammations aiguës des narines de sorte que l'essai est interrompu au 130ème jour.

Après 149 jours, chez un rat mort on trouve une tumeur cérébrale de la grosseur d'une cerise.

Dissection : tumeur du nerf trijumeau gauche.

Histologie : nerinome malin.

Au 234ème jour, chez un deuxième rat : tumeur obstruant la narine.

Histologie : épithélioma du nerf olfactif.

Encore un autre cas avec un épithélioma de la fosse nasale.

D i s c u s s i o n :

La présence d'irritation aux narines signifie que le D.M.S., même à petite concentration dans l'air ambiant est dissosié sur les muqueuses humides.

On a observé dans ces deux essais : 4 épithélioma de la fosse nasale et un neuroépithéliome du nerf olfactif. La présence d'un neuronome malin du trijumeau et d'un gliome du cervelet démontre l'affinité neurotrope du D.M.S..

On ne pouvait pas attendre de tumeurs des voies respiratoires inférieures ou des poumons car les rats ne respirent que par les narines et que celles-ci constituent un puissant filtre.

Cependant, surprenant est le nombre infime de tumeurs développées et le bref temps d'induction avec les concentrations employées. Les grandes inflammations des narines qui ont conduit à la mort plusieurs rats semblent avoir ralenti la formation de lésions, probablement parce que les cellules endommagées par le D.M.S. meurent.

Là aussi, on peut considérer qu'il y a concurrence entre l'action nécrosante et l'action cancérogène du D.M.S.. Les premiers effets sont provoqués par des doses très fortes et répétées tandis que les cancers apparaissent pour des petites doses répétées.

e) CONCLUSIONS.

Lorsqu'on confronte les données de l'expertise clinique à celles des expériences animales, on peut conclure à la possible action cancérogène du D.M.S.. Mais, néanmoins, il est toujours difficile de prouver avec certitude sur un temps de latence s'étendant sur des années et sur des cas isolés, qu'une substance est cancérogène. Cela vaut donc pour le D.M.S.. Mais on ne peut attendre qu'il y ait un nombre suffisant de victimes humaines pour fonder des statistiques significatives. C'est pourquoi la recherche expérimentale doit se faire un devoir d'étudier les propriétés cancérogènes de substances soupçonnées dans le monde professionnel et d'en prévenir les effets à temps. Plus il est nécessaire d'employer des substances réactives du fait du progrès technique, plus il est nécessaire de connaître leurs dangers possibles afin de pouvoir prendre des mesures préventives. C'est pourquoi il doit y avoir collaboration étroite entre industrie, médecins du travail et recherche expérimentale.

" L'action cancérogène du D.M.S. doit à cause de ses propriétés alkylantes, être prise en considération. Mais d'après nos connaissances actuelles tant sur le plan médecine du travail, que sur le plan recherche expérimentale, l'action cancérogène du D.M.S. doit encore être vérifiéé."

- HYPOTHESES PATHOGENIQUES -

A/ LES AGENTS ALKYLANTS.

1) Définitions.

Un agent alkylant (ou alcoylant) est une substance chimique possédant une ou plusieurs chaînes de la série alcoyle " très réactive ", avides de se combiner avec certains groupements des protéines, en particulier des nucléoprotéines, dont elles entraînent la dénaturation.

Beaucoup d'entre eux sont d'ailleurs utilisés en chimiothérapie antitumorale.

Qu'est-ce qu'un radical alkyl (ou alcoyle) ?

Il s'agit de tout radical univalent obtenu par élimination de l'hydroxyle d'un alcool. Il peut être également considéré comme provenant de l'enlèvement d'un atome d'hydrogène dans la molécule d'un hydrocarbure.

L'alkylation (ou alcoylation) est l'opération chimique consistant à substituer un radical alcoyle à un atome d'hydrogène d'une fonction acide, amine, stérol, alcool, etc...

On peut représenter schématiquement l'alkylation comme la transformation :

$$H - X \longrightarrow R - X$$

où H représente un atome d'hydrogène, X le corps subissant l'alkylation, R le radical alkyl.

La source du groupe alkyl R peut être un simple agent alkylant RY (exemple : certains composés cycliques $C \overset{}{-} C$ ou composés insaturés $C = C$).
$\quad\quad\quad

2) Mécanisme d'action.

Les agents alkylants réagissent avec les protéines par les groupes carboxyl (acide glutamique, acide aspartique), par les groupes sulfhydryl (cystéine), par l' histidine, par les groupes alpha-amino-acides terminaux ; avec les acides nucléiques, par les groupes aryl-phosphoryl primaires et secondaires et les groupes amines de type aromatique (hydroxyl-aromatiques : guanine, aromatiques aminés : adénine et cytosine).

La configuration de la molécule à laquelle est liée la fonction alkylante a une influence considérable sur le degré de carcinogénicité de la molécule dans son ensemble, cette qualité restant elle-même seulement due à la présence du groupe alkylant.

Si les agents alkylants bifonctionnels sont cancérogènes parce qu'ils peuvent former des anneaux à l'intérieur des molécules d'un même acide nucléique ou d'une protéine, et ainsi affecter leur activité, de nombreux composés alkylants à une seule fonction sont aussi cancérogènes.

Les agents alkylants les plus actifs sont ceux qui sont les plus stables, et qui agissent en mimant la structure d'un substrat cellulaire (par exemple : la moutarde benzimidazolée a une structure purine-libre).

Par contre, d'autres ne deviennent dangereux qu'après modification par transport menbranaire. Car l'activité est avant tout fonction de la configuration de la molécule qui doit s'adapter facilement à son récepteur.

Toutes ces données semblent servir la théorie mutagène de la carcinogénèse.

B/ CAS DU D.M.S..

1) D.M.S. et cancer.

Ses propriétés alkylantes sont dues à la possibilité de détachement de son groupement méthyl : CH_3.

C'est un agent alkylant à une seule fonction.

Il est surprenant que le D.M.S. soit biologiquement actif étant donné sa très rapide hydrolyse : cela semble suggérer que les réactions critiques en carcinogénèse, se produisent très rapidement.

Quant au mécanisme d'action il reste assez mystérieux dans l'état actuel de nos connaissances.

Pour le découvrir on a étudié l'action du D.M.S. sur les acides nucléiques.

La méthylation des acides nucléiques (ARN et ADN) par le D.M.S. est prouvée in vitro et in vivo chez le rat.

D'une façon générale, l'ARN est plus fortement méthylé que l'ADN.

C'est en règle, l'azote en position 7 des guanines qui est méthylé. Cette détermination a été effectuée à l'aide de mesures de radioactivité des constituants de la base intacte et de la 7 méthyl-guanine. Le pourcentage de méthylation de l'ARN ou d'ADN produit dans les différents organes du rat est exprimé comme un pourcentage de résidu de guanine converti en 7 méthylguanine.

Pour le D.M.S., dans tous les organes étudiés, la plus forte méthylation siège dans le cerveau.

Si l'on essaie d'établir un parallélisme entre le potentiel cancérogène d'une simple dose de D.M.S. et le pourcentage de méthylation des acides nucléiques que la même dose produit dans les différents organes d'un rat traité, on obtient : pour une dose de D.M.S. en I.V. d'approximativement la dose léthale 50, une méthylation qui se produit particulièrement au niveau des poumons et du cerveau. Mais cette méthylation est beaucoup moins forte que celle obtenue avec d'autres agents alkylants (par exemple : les amines nitrées). Il est donc difficile de conclure au pouvoir cancérogène de cette simple dose de D.M.S..

2/ Cas de l'intoxication aiguë.

Deux conceptions tentent d'expliquer la genèse des troubles immédiats par inhalation au contact de D.M.S.. Pour les uns (GHIRINGHELLI par exemple) c'est la molédule telle quelle qui est dangereuse.

Pour d'autres, c'est son hydrolyse qui entraîne les accidents que nous avons décrits. En faveur de cette deuxième hypothèse, quelques données toxicologiques :

En effet, l'hydrolyse du D.M.S. libère :

- d'une part l'acide sulfurique qui à l'état naissant est bien plus toxique qu'à l'état ordinaire.
- d'autre part, l'alcool méthylique, selon la réaction

A partir de cela, la toxicité aiguë du D.M.S. devient celle de l'acide sulfurique (surtout par son action caustique locale due à son avidité pour l'eau) et de l'alcool méthylique (par son action sur les muqueuses oculaires et sur les structures nerveuses en particulier le nerf optique).

A l'appui de ceci : une intoxication rapportée par GAULTIER ayant causé la mort, a motivé une expertise médico-légale qui montra :

- alcool méthylique,
  dans le sang = 0,052 g/l
  dans les viscères = 0,06 g/kg
- les sulfates
  dans le sang = 0,75 g/l
  dans les viscères = 0,375 g/kg.

Et les experts de conclure à un rapport possible entre l'intoxication par le D.M.S. et la présence d'alcool méthylique et de sulfates dans les prélèvements.

Les effets de longue durée sur la vision, douteux, sont attribués à une atteinte métabolique des cellules ganglionnaires de la rétine du fait de l'action très importante de l'alcool méthylique sur les oxydations cellulaires. On explique ainsi la variabilité individuelle des symptômes.

Quant à l'oedème pulmonaire, il est provoqué surtout par l'intoxication directe des structures alvéolaires. L'irritation des terminaisons du nerf trijumeau et du nerf laryngé par les vapeurs détermine une bradychardie avec une vaso-dilatation pulmonaire.

3) Conclusion.

Bien que le mode d'action du D.M.S. soit encore mystérieux, il est probable qu'il agisse, comme les autre agents alkylants en altérant les molécules (acides nucléiques) indispensables à une activité cellulaire normale (métabolisme et multiplication) : point de départ du mécanisme encore ignoré de la cancérisation.

Peut-être aussi, étant très irritant pour le tractus respiratoire (voir intoxication aiguë) doit-on envisager une éventuelle action cancérogène aspécifique, due à cette propriété ?

P R E V E N T I O N

A - MESURES TECHNIQUES

1) Prévention collective.

L'utilisation du D.M.S. devrait se faire uniquement en vase clos et en circuit fermé. Lorsque la chose est impossible, il sera nécessaire de prévoir l'aspiration des vapeurs le plus près possible de la source d'émission et la ventilation des locaux en tenant compte du fait que les vapeurs plus lourdes que l'air se rassemblent dans les parties les plus basses.

Le stockage du D.M.S. doit s'effectuer dans des locaux séparés, bien ventilés, à l'abri de l'humidité des produits oxydants et de toute source d'ignition. Le sol de ces locaux devra être imperméable, incombustible et former une cuvette de capacité suffisante pour qu'en cas de rupture de la totalité des récipients, le liquide ne puisse s'écouler au dehors. Le matériel électrique sera conforme à la règlementation en vigueur. Toute utilisation du produit et réparation des récipients seront interdites à l'intérieur du dépôt.

Les récipients de stockage sont habituellement en acier ou en matières plastiques (polyéthylène, chlorure de polyvinyle). Le verre est également utilisable pour de petites quantités : dans ce cas, les bombonnes seront protégées par une enveloppe métallique, plus résistante, convenablement ajustée.

Pour la manutention et l'utilisation des récipients contenant du D.M.S. on se conformera aux indications données par le fabricant.

On devra s'assurer périodiquement de l'étanchéité des installations (canalisations, raccords, vannes, etc...) mettant en oeuvre le D.M.S..

Les déchets imprégnés de D.M.S. seront conservés dans des récipients métalliques clos et étanches.

Des mesures de concentration de D.M.S. dans l'atmosphère des ateliers devront être pratiquées régulièrement pour s'assurer de l'efficacité des dispositions précédentes.

La concentration maximum tolérable des vapeurs de ce produit dans l'air a été fixée par les hygiénistes américains en 1968 à 1 p.p.m. soit 5 mg/m^3 pour huit heures de travail.

Méthodes de détection et de détermination :

Le dosage du D.M.S. dans l'air peut être effectué par l'une des méthodes suivantes :

- absorption de l'air à analyser dans une solution alcoolique de potasse, précipitation de l'anion SO_4^{--} à l'état de sulfate de barium et détermination ultérieure de ce dernier ;
- captation de l'air à analyser dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, neutralisation à l'aide d'acide sulfurique dilué et dosage de l'alcool méthylique ainsi formé ;
- absorption de l'air à analyser dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, neutralisation à l'aide d'acide chlorhydrique dilué et détermination colorimétrique de l'acide sulfurique formé.

2) Prévention individuelle.

Le travailleur ne pénètrera pas dans un réservoir, une cuve ou tout autre endroit susceptible de contenir du D.M.S. sans prendre les précautions d'usage : c'est-à-dire que des masques, isolants, autonomes (masques à filtres imbibés de soude ou de potasse, en solution aqueuse) pour intervention d'urgence seront prévus à proximité immédiate. Le personnel devra être familiarisé avec l'usage et le port de ces masques.

Le personnel appelé à manipuler du D.M.S. devra être équipé de lunettes de sécurité, de gants, de bottes et de tabliers en caoutchouc ou en chlorure de polyvinyle. Ces effets de protection seront soigneusement nettoyés après usage.

En cas de fuites, on évacuera immédiatement le personnel en ne faisant intervenir que des opérateurs entraînés munis de masques isolants. Un règlement intérieur devra très clairement prescrire la conduite à tenir. Pour la neutralisation des flaques répandues sur le sol, le meilleur procédé consiste à utiliser du carbonate de sodium et à évacuer le tout à grande eau. Il faudra prévoir une bonne ventilation des locaux et n'autoriser le retour du personnel qu'après s'être assuré que toute pollution a disparu.

Une hygiène corporelle très stricte sera observée : interdiction de boire et manger sur les lieux de travail, séparation complète des vêtements de ville et des vêtements de travail et nettoyage fréquent de ces derniers.

Des douches et des fontaines oculaires seront prévues dans les locaux où l'on manipule le D.M.S.

B - PREVENTION MEDICALE.

1/ Le risque d'intoxication chronique n'étant pas démontré, on pourrait penser qu'il y a lieu de ne pas faire de réserve médicale sur l'aptitude, mais la très grande toxicité du produit, le caractère insidieux de son action en cas d'intoxication accidentelle, incitent à déconseiller tout risque d'exposition pour les sujets présentant des troubles de la vision, une affection pulmonaire ou des lésions cutanées importantes.

2/ Mieux, des mesures particulières de surveillance peuvent être instituées :

- recherche de signes fonctionnels respiratoires,
- examens radiographiques thoraciques,
- examens cytologiques périodiques des crachats.

Cette surveillance devra être poursuivie même après cessation de l'exposition au risque, même après que le sujet ait quitté l'entreprise, pendant la vie entière.

Il est aussi important que les travailleurs soient informés des risques encourus et des méthodes de prévention (en particulier pour qu'ils comprennent la nécessité d'être astreint à une surveillance médicale très prolongée, de manière à les motiver sans les alarmer inutilement). On insistera tout particulièrement sur le fait que les troubles respiratoires se manifestent généralement plusieurs heures après l'exposition au toxique, ceci en cas d'intoxication aiguë.

C - C O N C L U S I O N.

Si l'on ne peut éviter d'utiliser ce produit, l'essentiel nous semble être de prendre toutes les mesures de prévention technique nécessaires pour que la concentration en D.M.S. dans les atmosphères de travail soit la plus faible possible.

Mais quelles que soient les mesures techniques prises, le risque d'accident subsiste, c'est pourquoi une surveillance médicale particulière et prolongée est indispensable.

C O N C L U S I O N

Bien que le sulfate de diméthyle soit un produit peu utilisé dans l'industrie chimique en tant qu'agent de méthylation dans les synthèses organiques, étant donné qu'il fait partie du groupe des alkylants qui sont en règle de puissants cancérogènes, il était donc important d'essayer de déterminer son pouvoir cancérogène.

Le sulfate de diméthyle a une très grande toxicité immédiate. Elle réalise dans un délai de quelques minutes à plusieurs heures, une irritation plus ou moins sévère de la peau et des muqueuses : oculaires et de tout l'arbre respiratoire. Etant donné cette haute réactivité du D.M.S. à court terme, on aurait pu penser qu'il pouvait ne pas avoir d'effet cancérogène à long terme.

Or, DRUCKREY rapporte le cas d'un travailleur âgé de 47 ans, non fumeur, décédé en 1962 à la suite d'un carcinome bronchique à petites cellules avec métastases, onze ans après exposition à des vapeurs de D.M.S.. A la suite de ce cas, une enquête montre que dans la même entreprise, il y eut en l'espace de peu d'années, trois autres cas de cancers bronchiques et un quatrième de tumeur maligne pulmonaire. Dans tous les cas l'enquête épidémiologique montra que le D.M.S. était en cause.

Quant à l'expérimentation animale, elle montre que le D.M.S. est cancérogène chez le rat, dans les seules espèces testées, soit par inhalation, soit après une injection par voie sous-cutanée, soit par voie trans-placentaire. Il est également cancérogène après une dose unique.

Il ne peut donc pas là s'agir de faits du hasard. Il faut donc partout où cette substance est utilisée prévoir des mesures de prévention appropriées (manipulation en vase clos), ainsi qu'une surveillance durant la vie entière des travailleurs exposés. La réparation ne pourra se faire que dans le cadre de l'accident du travail.

Etant donné le faible emploi du produit et le nombre peu élevé de cas observés, il serait utile qu'une confrontation internationale se fasse entre recherche expérimentale et médecine du travail, dans le cadre du B.I.T., afin de déterminer si l'on doit ajouter le D.M.S. à la liste des produits cancérogènes.

XXXXXXXXXXXX

B I B L I O G R A P H I E

Dimethyl Sulfate.
Chemical Hazards Information Series C-53
New York, Association of casualty and surety companies, avril 1954

Dimethylsulfaat-Veilige behandeling in de haven (Sulfate de dimethyle - Sécurité de manutention dans les ports).
P.no 106, Inspection du travail, Direction générale du travail, Voorburg, lère édition 1970, 6 pages (Fiche CIS 501-1971)

Properties and essential information for safe handling of dimethyl sulfate.
Chemical Safety Data Sheet SD-19
Washington, Manufacturing Chemists Association, 1966, 16 pages

Dimethyl Sulfate.
in : IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, vol. 4, 271-276
Lyon, IARC, 1974

Zur Physiologie des Dimethylsulfates.
Schweizerische Laboranten-Zeitung, févr. 1962, 19, n° 2, 36-40

BARDOS, J.J., DATTA GUPTA, N., HEBBORN, P. and TRIGGLE, D.J.

A study of comparative chemical and biological activities of alkylating agents.
Journal of medicinal chemistry, 1965, 8, 167

BARTALINI, E., MARIANI, L. et VAGGI, L.

L'intossicazione da dimetil-solfato.
Medicina del Lavoro, 1957, 48, n° 5, 328-335

BROWNING, E.

Toxicity and metabolism of industrial solvents.
Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1965, 713-721

BROWNING, E.

Dimethyl Sulfate.
Bulletin of Hygiene, 1965, 40, 135

DESOILLE, H.

Derivés carboxylés.
Encyclopédie médico-chirurgicale. Intoxications 16048-B 10 (10-1961)

DESOILLE, H, SCHERRER, J. et TRUHAUT, R.

Affections cancéreuses.
Précis de médecine du travail, 578-590
Paris, Masson ed., 1975

DOCOVSKI, D.N.

Intoxication professionnelle par le sulfate de diméthyle (en bulgare)
Vatresni bolesti, Sofia, mai 1965, 4, n° 2, 280-283
Traduction I.N.R. 176-B-66

DRUCKREY, H., KRUSE, H. et PREUSSMANN, R.

Cancerogene alkylieiende Substanzen.
Zeitschrift für Krebsforschung, 1970, 74, 241

DRUCKREY, H. et PREUSSMANN, R.

Carcinogene alkylierende Substantzen.
Zeitschrift für Krebsforschung, 1966, 68, 103

DUVERNEUIL, M.G.

A propos de 2 cas d'intoxication par le diméthylsulfate.
Arch. Mal. Prof., 1957, 18, n° 3, 306

EFTHYMIOU, Th.

L'intoxication par le diméthyl-sulfate.
Thèse, Paris, 1960, 57 pages.

FARHI, R., MOREL, C. et CAVIGNEAUX, A.

Sulfate de diméthyle -SO_4 $(CH_3)_2$.
Note n° 681-58-70 (Fiche toxicologique n° 78)
Cahiers de notes documentaires, 1970, n° 58, 119-122

FOURNIER, P.E.

Diméthyle, sulfate de
Encyclopédie de Médecine, d'Hygiène et de Sécurité du travail, vol. I., 533
Genève, B.I.T., 1974

GAULTIER, M., FOURNIER, E., GERVAIS, P., GORCEIX, A. et EFTHYMIOU, Th.

Deux observations d'intoxication par le sulfate de méthyle.
Arch. Mal. Prof., 1960, 21, n° 12, 744

GHIRINGHELLI, L., COLOMBO, U. et MONTEVERDE, A.

Osservazioni in animali da esperimento sulla tossicita del dimetilsofato.
Medicina del Lavoro, 1957, 48, n° 11, 634

GONIN, L.L.

Les hyperthermies d'origine professionnelle.
Thèse, Paris, 1942, 100 pages

HASWELL, R.W.

Dimethyl sulfate poisoning by inhalation.
Journal of Occupational Medicine, 1960, 2, n° 9, 454-455

LITTLER, T.R. and McCONNELL, R.B.

Dimethyl sulphate Poisoning.
Brit. J. Industr. Med., 1955, 12, n° 1, 54

NEBELUND

Acute vergiftung mit D.M.S.
Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, 1957, 15, 581

PATTY, F.A.

Dimethyl sulfate.
Industrial Hygiene and Toxicology, New York, Londres, Interscience Publishers, 1962, p. 1927

PSALTYRA, S.A., MATVEEVA, G.A. et BUKOVSKIJ, M.I.

Nouvelle méthode colorimétrique de dosage du sulfate de diméthyle dans l'air. (En russe) (Fiche CIS 1624-1970)
Gigiena i sanitarija, janv. 1970, 35, n° 1, 87-88 et
Hygiene and Sanitation, CFSTI, US Dept. of Commerce, Springfield, Virginia 22 151, USA

PREUSSMANN, R. et SCHNEIDER, H.

Untersuchungen zum Nachweis alkylierender Agentien : der nachweis verchiedener Klassen alkylierender Agentien mit einer Modifikation der Farbreaktion mit 4 (4-Nitrobenzyl) pyridine.
Arzneimittel-Forschung, 1969, 19, 1059

REINER, B. et ZAMENHOF, S.

Studies on the chemically reactive groups of deoxyribonucleic acids.
Journal of Biological Chemistry, 1957, 228, 475

ROCHE, L., ROBERT, J.M. et PALAIRD, P.

Intoxication collective par le sulfate de diméthyle.
Arch. Mal. Prof., 1962, 23, n° 6, 391-393

SWANN, P.F.

The rate of breakdown of methyl methane sulphonate, dimethyl sulphate and N-methyl-N-nitrosourea in the rat.
Biochemical Journal, 1968, 110, 49

TARA, S., CAVIGNEAUX, A. et DELPLACE, Melle Y.

Accidents oculaires par sulfate de méthyle.
Arch. Mal. Prof., 1954, 15, n° 4, 291-292

THIESS, A.M. et GOLMAN, P.J.

Arbeitsmedizinische Fragen im Zusammenhang mit der Dimethylsulfat-Intoxication.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin, 1968, 18, n° 7, 195-204

WEIL, E.

Eléments de toxicologie industrielle.
Paris, Masson, 1975, 347 pages

VU,

Le Président de Thèse,

Professeur J. PROTEAU.

VU,

Le Doyen,

Professeur E. HOUSSET

VU et permis d'imprimer,

Le Président de l'Université,

Professeur A. HERPIN.